

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/079195 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 405/04**,
405/14, 213/85, A61K 31/443, 31/4433, 31/444, 31/4439,
31/4418, C07D 417/14

Mitsuyuki [JP/DE]; Mozartstrasse 31, 40667 Meerbusch
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02998

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2002 (19.03.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 15 922.6 30. März 2001 (30.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROSENTERER,
Ulrich** [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal
(DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg
37, 42111 Wuppertal (DE). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH];
Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). **HÜBSCH,
Walter** [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE).
DIEDRICHS, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstrasse 12,
42103 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE];
Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE). **DEMBOWSKY,
Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA
02116 (US). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Al-
fred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **SHIMADA,**

Erklärung gemäß Regel 4.17:

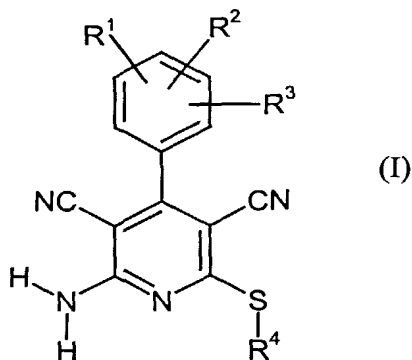
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES WITH ADENOSINE RECEPTOR-BINDING ACTIVITY AND THEIR USE AS CARDIOVASCULAR PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE MIT ADENOSINREZEPTOR-BINDENDER WIRKUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS HERZ-KREISLAUF-MITTEL

WO 02/079195 A1



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), to a method for producing them and to their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.



ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Cyclisch substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine,
5 ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit
zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit
begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschieden-
10 sten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP)
und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle frei-
gesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen
15 als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im
Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin er-
höht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw.
20 hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Throm-
bozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert.
Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotrans-
mittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

25 Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffe-
nen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit
unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoff-
wechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

30 Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt
sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

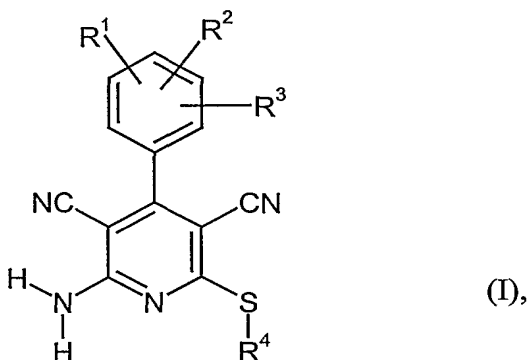
Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen
5 Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new oppor-
10 tunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken,
15 schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen auf-
20 zufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



worin

5

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Cyano, Halogen oder Oxo substituiert sein kann,

10

R^3 (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^5 bedeutet,

15

20

25

worin

5 R^5 (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

und

10

R^4 (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, $-CO-NH-R^6$, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S substituiert sein kann,

15

wobei

20

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

25

und

30

R^6 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis

zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die
10 Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

15 Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfon-
20 säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise
25 Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-
piperidin.

30

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₄)-Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

- 5 (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy,
10 Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert.-Butoxy.

- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-
15 Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

- Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen.
20 Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

- 25 (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

- 30 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

- 5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S steht im Allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.
- 10
- 15
- 20 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.
- 25
- 30

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

5 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ring-
kohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring
bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthalten
kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl, das
seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein
10 kann, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

R^3 Wasserstoff oder Chlor bedeutet

und

15

R^4 (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu zweifach,
unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH- R^6 , (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-
carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl
20 mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein
kann,

wobei

25

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch
Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,
(C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano
oder Hydroxy substituiert sein können,

30

und

R^6 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

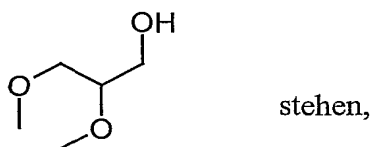
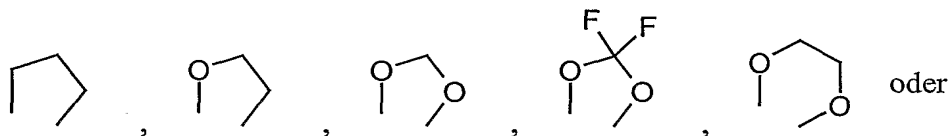
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



15 R^3 Wasserstoff bedeutet

und

20 R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluor-methyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$) oder Methoxycarbonylmethyl ($-CH_2-C(O)-O-CH_3$) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$), Amido ($-C(O)-NH_2$) oder
25 N-Methylamido ($-C(O)-NH-CH_3$) substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

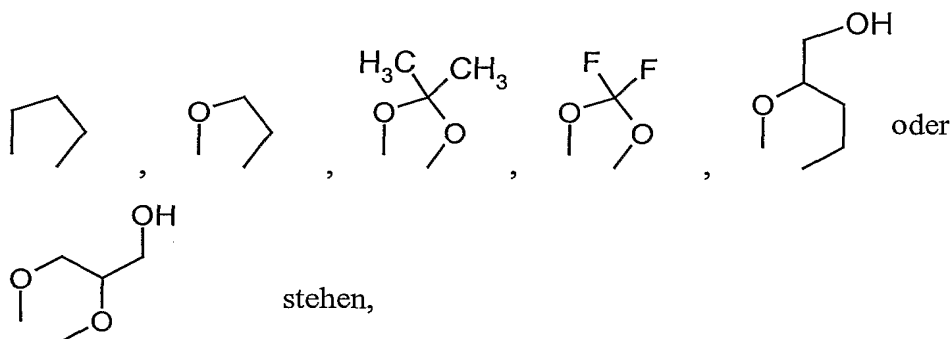
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind, die sich in para und meta-Position zur Anknüpfungsstelle des Pyridinrings befinden.

5

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



R^3 Wasserstoff bedeutet,

15

und

R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$) oder Methoxycarbonylmethyl ($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$), Amido ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$) oder N-Methylamido ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$) substituiert sein können,

20

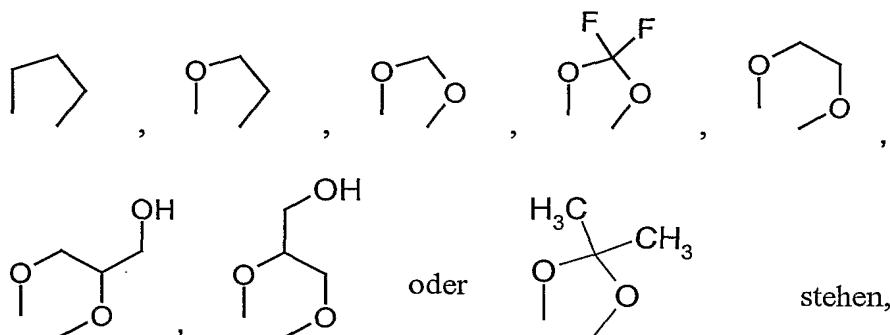
25

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 worin

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



10

R^3 Wasserstoff bedeutet,

und

15 R^4 Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$) oder Methoxycarbonylmethyl
20 ($-CH_2-C(O)-O-CH_3$) substituiert ist, oder Amido ($-C(O)-NH_2$) substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

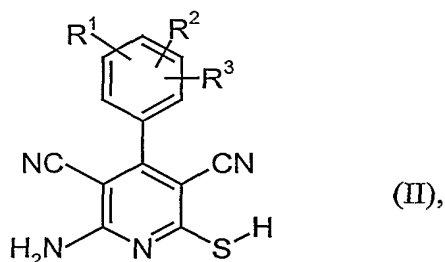
25 Ebenfalls besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Beispiele 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43,

44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (II)



15

in welcher

die Reste R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in einem Lösemittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, mit Verbindungen der Formel (III)



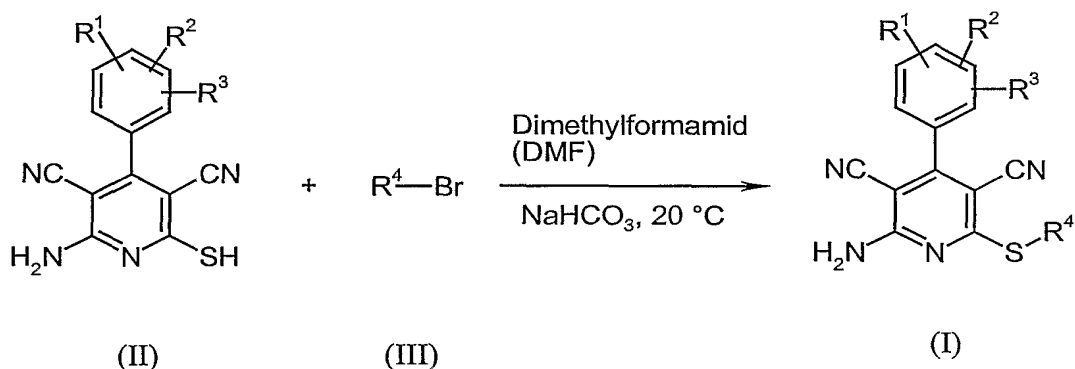
25 in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat und

X für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl steht,

5 umsetzt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



10

Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methyl ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan. Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Löse-

15

20

mittel einzusetzen.

25

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium-

oder Kaliumhydrogencarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder aber Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder aber auch Amine wie Triethylamin und Pyridin. Bevorzugt sind die Alkalicarbonat- oder -hydrogencarbonate, insbesondere Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +40°C, insbesondere bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

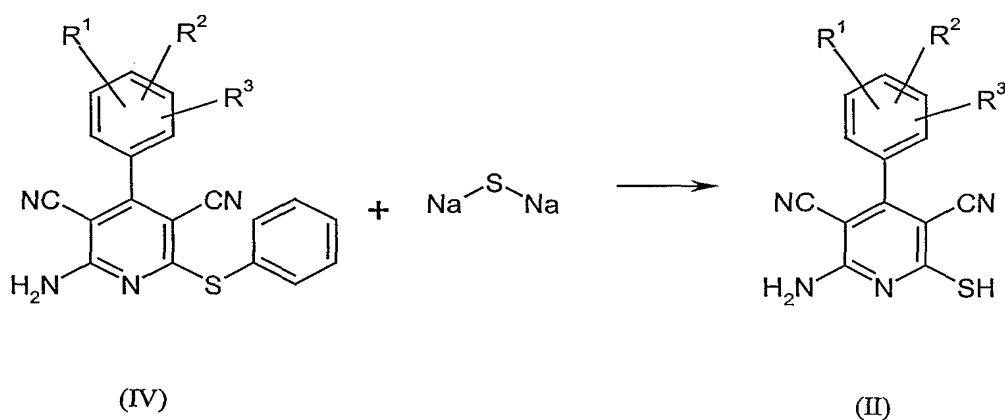
Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, Seiten 1014-1017 und Vol. 34, No. 4, 1998, Seiten 557-563;
- Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, Seiten 188-194;

- Quintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, Seiten 887-897;
- Kandeel et al., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107-111 (1987).

5 Verbindungen der Formel (II) können darüber hinaus beispielsweise auch aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden.

10 Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



15 Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt.

20 Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

5 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Verbindungen der Formel (IV) sind dem Fachmann bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die Druckschrift Kambe et al., Synthesis, 531 (1981) verwiesen werden, deren Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird.

15 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20 Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

25 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

30 Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

5

Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder
10 Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerative Erkrankungen wie der Parkinson-Erkrankung, sowie von Schmerzzuständen und Krebs.

15

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasen, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

20

Des weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

25

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

5

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektive Liganden an einzelnen oder mehreren Subtypen der Adenosin-Rezeptoren, insbesondere als selektive Liganden an Adenosin-A1-, Adenosin-A2a- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren, vorzugsweise als
10 selektive Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren erklären.

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-rezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmetho-
15 den.

20 Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH(CH_2OH)-CH_2-O-$ stehen, im Allgemeinen
25 agonistisch an Adenosin-A1-Rezeptoren.

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 für eine Gruppe $-O-CF_2-O-$ stehen, im Allgemeinen antagonistisch an Adenosin-A1-Rezeptoren.

30 Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur

einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A2a- bzw. A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gs-Proteine) wird dabei ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes, im Falle von A2a- bzw. A2b-Antagonisten eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen beobachtet (siehe Druckschriften B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B.B. Fredholm, "Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors", *Biochem. Pharmacol.*, 57 (1999) Seiten 65-75; und S.P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S.J. Hill, "Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells", *Br. J. Pharmacol.*, 119 (1996) Seiten 1286-90, deren jeweilige Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Entsprechend führen A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) zu einer Abnahme und A1-Antagonisten zu einem Anstieg im cAMP-Gehalt.

So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, sowie von Schmerzzuständen.

Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2a-Rezeptoren binden, sind bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen, von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson sowie zur Wundheilung geeignet.

Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2b-Rezeptoren binden, eignen sich bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Therapie der Leberfibrose, des Herzinfarkts, von neuroinflammatorischen Erkrankungen, der Alzheimer-Erkrankung, von urogenitaler Inkontinenz sowie von Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Asthma und chronischer Bronchitis.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Templaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutan Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natür-

liche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

- 5 Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
- 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1 000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.
- 15

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

20

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

5 Langendorff-Herz der Ratte:

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende
10 Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden
15 Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

II. Nachweis der Rezeptorselektivität

20 a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-
25 ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung
30 NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden
15 die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine
20 antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität

25

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-
30 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test

wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur
5 pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10
10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung
15 verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM
20 Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50 % aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

B. Ausführungsbeispiele

Verwendete Abkürzungen:

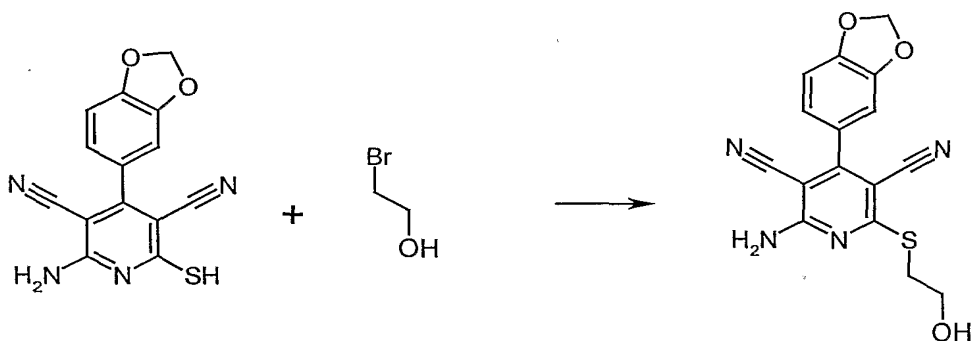
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMF	Dimethylformamid
i. V.	im Vakuum

5

Beispiel 1

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethyl)sulfanyl-3,5-pyridin-dicarbonitril

10



15

75 mg (0,19 mmol) 2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 1 ml DMF zusammen mit 47 mg (0,38 mmol) 2-Bromethanol und 63 mg (0,75 mmol) Natriumhydrogencarbonat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt und i.V. getrocknet.

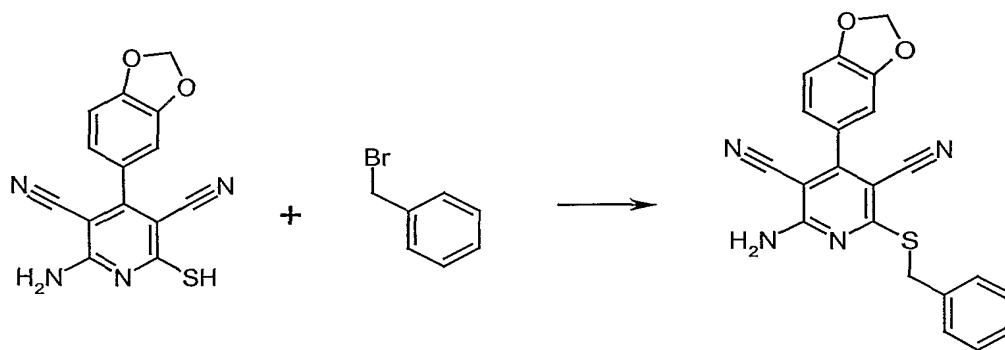
Ausbeute: 55 mg (85,8 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse 340, gefunden $[M+H]^+ = 341$

^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 3,4$ [2H] tr; 3,65 [2H] q; 5,0 [1H] tr; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

5 **Beispiel 2**

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(benzylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



10 Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 74 mg (100 % d. Th.)

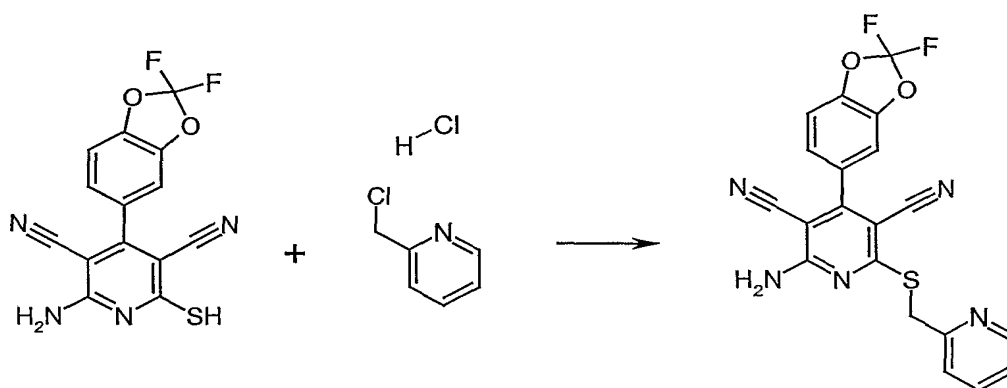
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 386, gefunden $[M+H]^+ = 387$

^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 4,5$ [2H] s; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m; 7,3 - 7,6 [5H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

15

Beispiel 3

2-Amino-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril



5

Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 50 mg (79 % d. Th.)

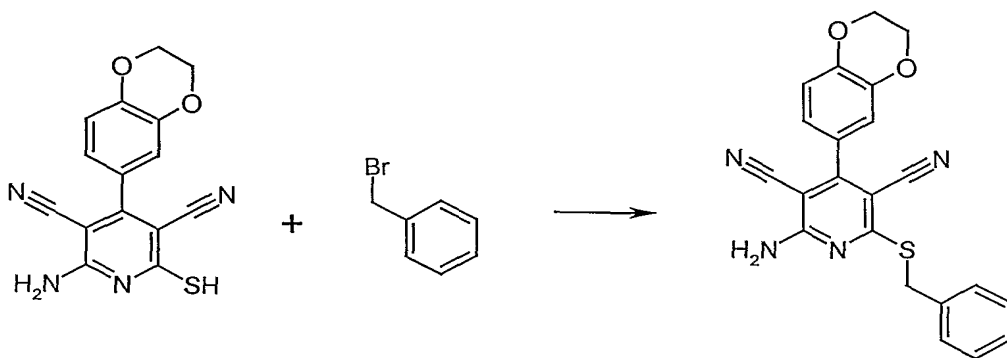
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 423, gefunden $[M+H]^+ = 424$

10 $^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{] : } \delta = 4,6 \text{ [2H] s; } 6,8 \text{ [1H] m; } 6,95 \text{ [1H] dd; } 7,6 - 7,8 \text{ [4H] m; } 7,9 - 8,4 \text{ [2H] s breit; } 8,55 \text{ [1H] d.}$

Beispiel 4

2-Amino-6-(benzylsulfanyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril

15



100 mg (0,32 mmol) 2-Amino-6-sulfanyl-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 2 ml DMF zusammen mit 110 mg (0,64 mmol) Benzylbromid und 108 mg (1,29 mmol) Natriumhydrogencarbonat 5,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und ergibt nach erneutem Eindampfen kristallines Produkt.

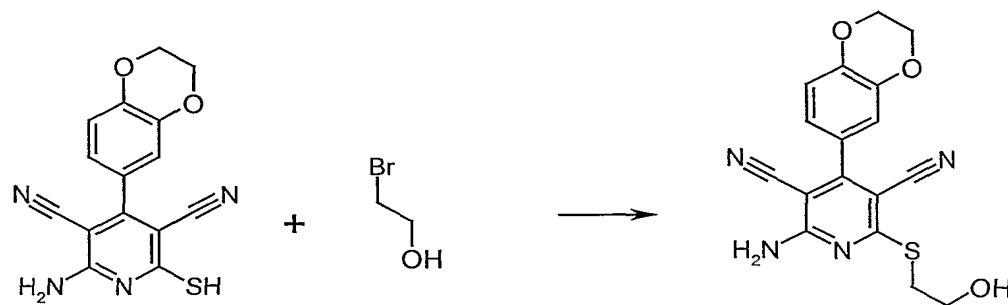
10 Ausbeute: 106 mg (82 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse 400, gefunden $[M+H]^+ = 401$

^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 4,3$ [4H] m; 4,5 [2H] s; 6,9 - 7,1 [3H] m; 7,2 - 7,4 [3H] m; 7,5 [2H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

15 Beispiel 5

2-Amino-6-((2-hydroxyethyl)sulfanyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril



20

Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 15 mg (13 % d. Th.)

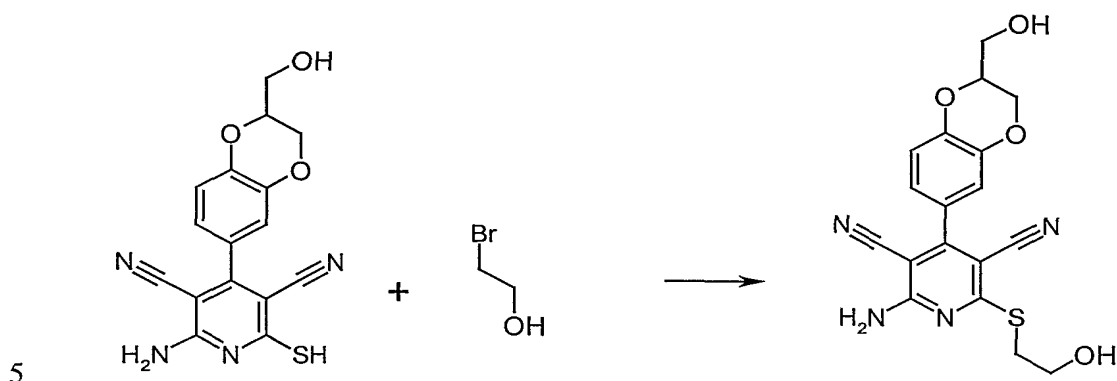
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 354, gefunden $[M+H]^+ = 355$

^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 3,4$ [2H] tr; 3,65 [2H] q; 4,3 [4H] s; 5,0 [1H] tr; 7,0 - 7,1 [3H] m; 7,8 - 8,1 [2H] s breit.

25

Beispiel 6

2-Amino-6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril



30 mg (0,09 mmol) 2-Amino-6-sulfanyl-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 1,5 ml DMF zusammen mit 22 mg (0,18 mmol) 2-Hydroxyethylbromid und 29 mg (0,35 mmol) Natriumhydrogencarbonat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird direkt durch präparative HPLC an Reversed Phase-Kieselgel gereinigt.

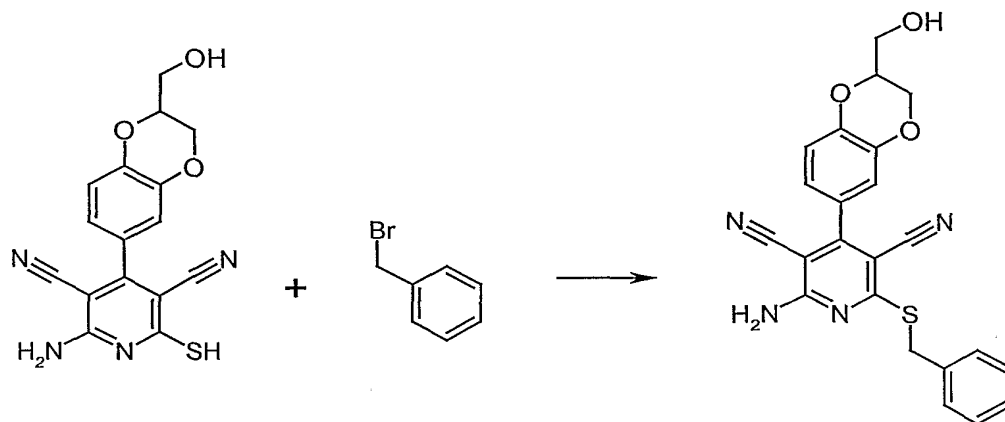
Ausbeute: 2,1 mg (6 % d. Th.)

15 Massenspektrum: gesuchte Molmasse 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

^1H -NMR-Spektrum [DMSO- d_6]: $\delta = 3,3$ [2H] tr; 3,65 [4H] m; 4,05 [1H] dd; 4,3 [1H] m; 4,4 [1H] dd; 5,0 [1H] tr; 5,15 [1H] trm; 7,0 - 7,1 [3H] m; 7,8 - 8,1 [2H] s breit.

Beispiel 7

2-Amino-6-[benzylsulfanyl]-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril



5

Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 6 durchgeführt.

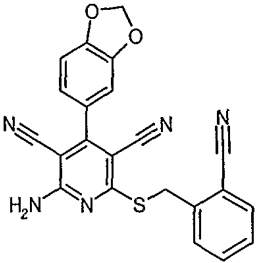
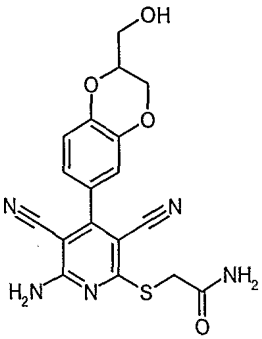
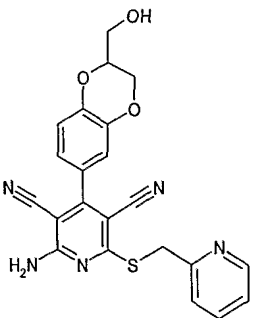
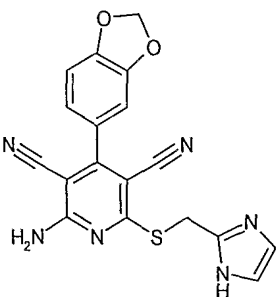
Ausbeute: 4,6 mg (12 % d. Th.)

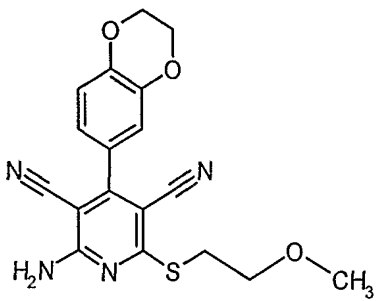
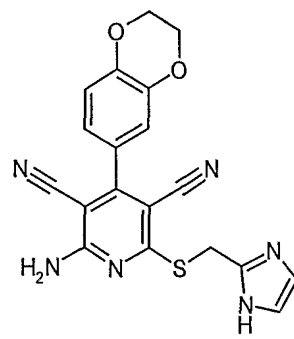
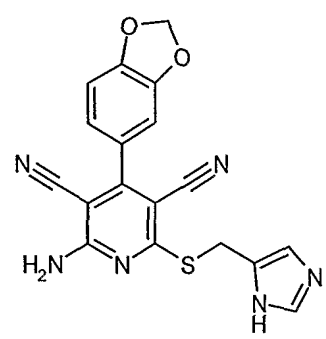
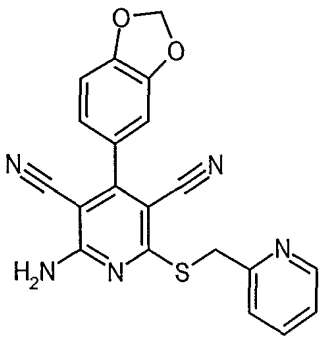
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 430, gefunden $[M+H]^+ = 431$

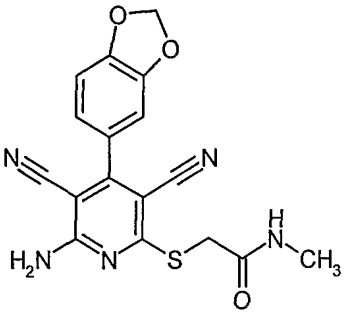
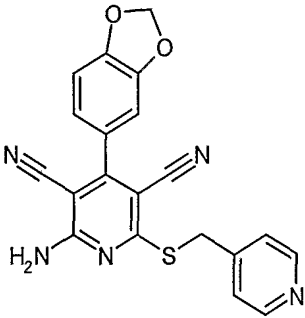
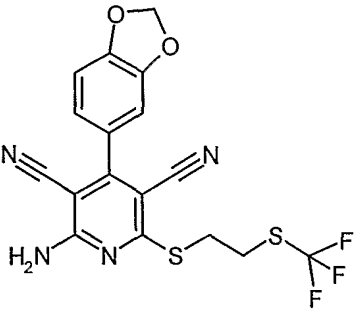
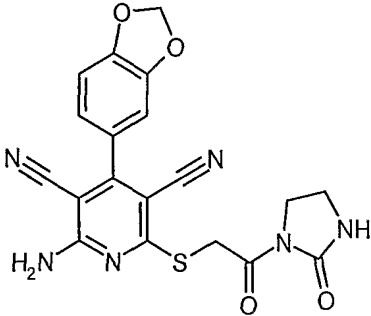
10 ^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 3,7$ [2H] m; 4,05 [1H] dd; 4,3 [1H] m; 4,4 [1H] dd; 4,5 [2H] s; 5,1 [1H] tr; 7,0 - 7,1 [3H] m; 7,2-7,6 [5H] m; 7,8 - 8,1 [2H] s breit.

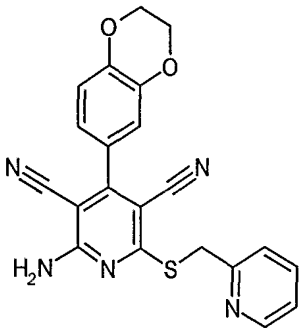
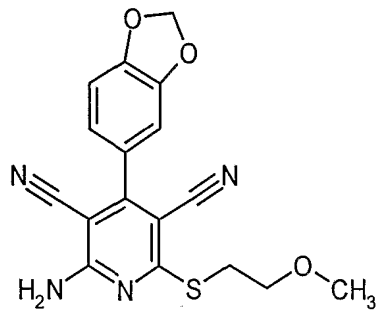
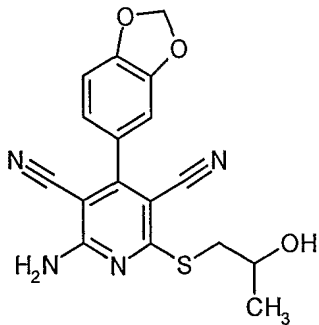
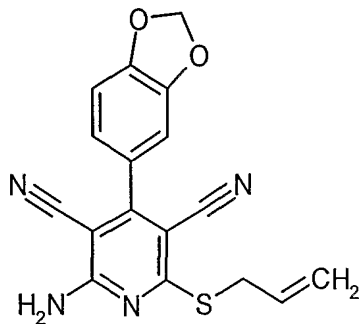
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (Beispiel 8 bis 54) werden analog hergestellt. Die Identität der Verbindungen wird durch LC-MS nachgewiesen.

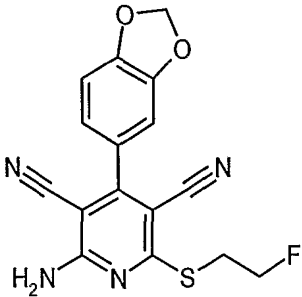
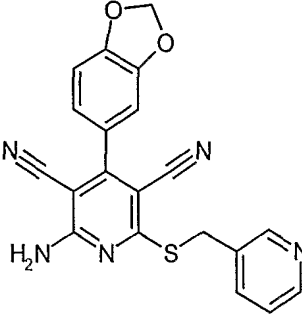
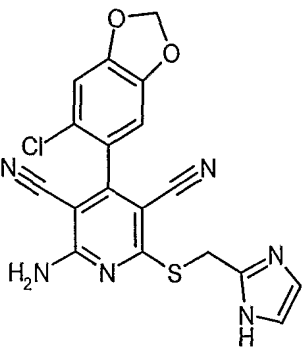
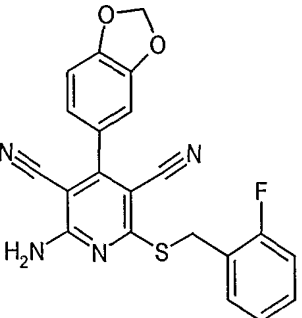
15

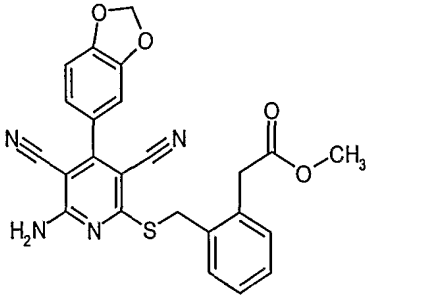
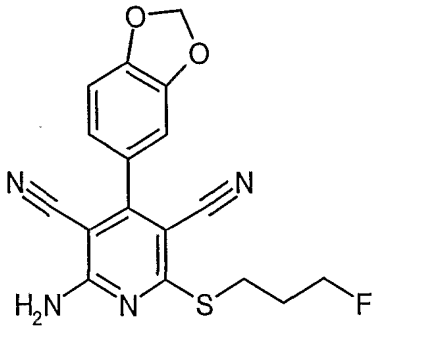
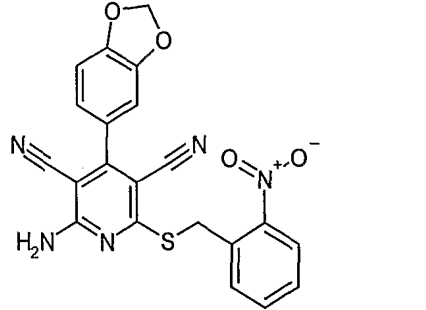
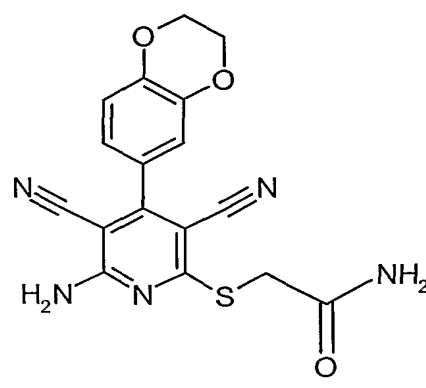
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
8		411	412
9		397	398
10		431	432
11		376	377

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
12		368	369
13		390	391
14		376	377
15		387	388

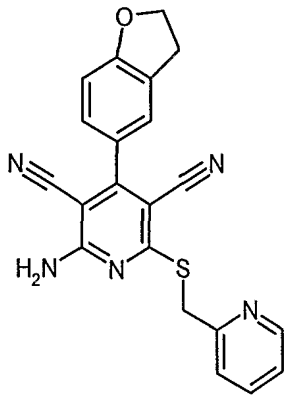
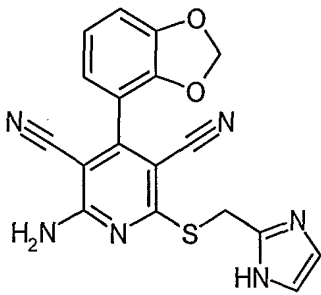
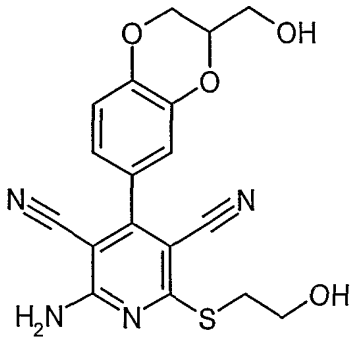
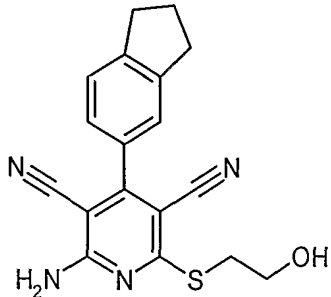
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
16		367	368
17		387	388
18		424	425
19		422	423

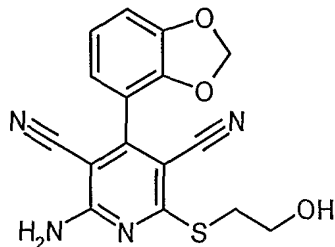
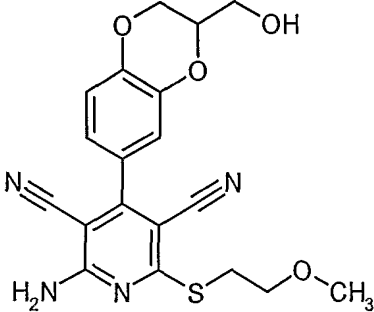
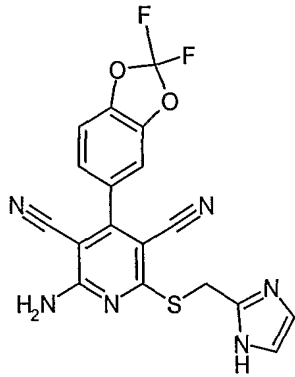
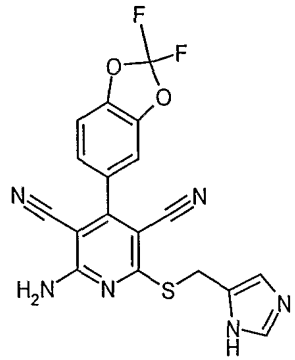
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
20		401	402
21		354	355
22		354	355
23		336	337

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
24		342	343
25		387	388
26		411	412
27		404	405

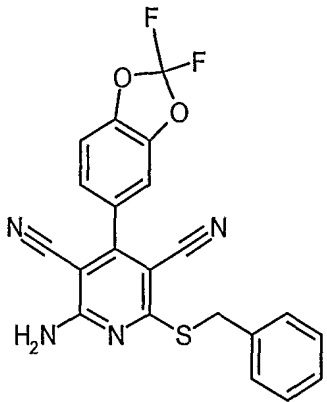
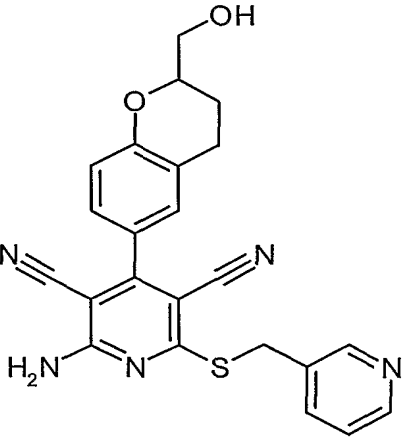
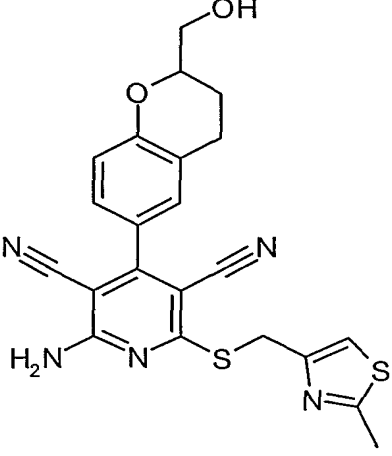
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
28		458	459
29		356	357
30		431	432
31		367	368

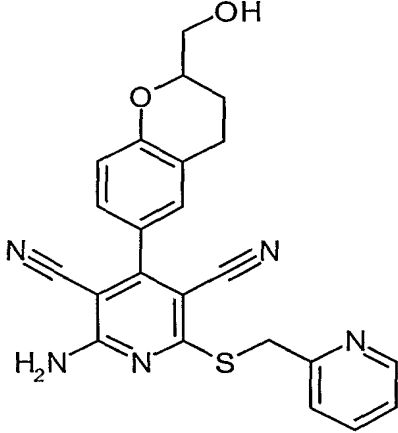
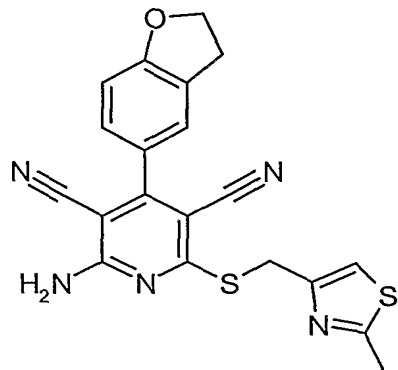
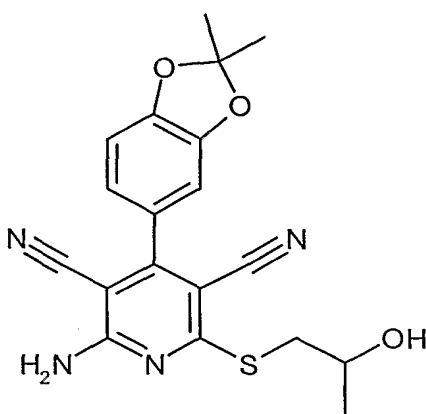
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
32	<chem>CCSC1=NC(=C(C(=N1)N)C#N)C(=C2C=CC(=C2)OC1O</chem>	324	325
33	<chem>NC(=O)CS1=NC(=C(C(=N1)N)C#N)C(=C2C=CC(=C2)OC1O</chem>	353	354
34	<chem>FC(F)(F)CCS1=NC(=C(C(=N1)N)C#N)C(=C2C=CC(=C2)OC1O</chem>	392	393
35	<chem>COC(=O)CS1=NC(=C(C(=N1)N)C#N)C(=C2C=CC(=C2)OC1O</chem>	368	369

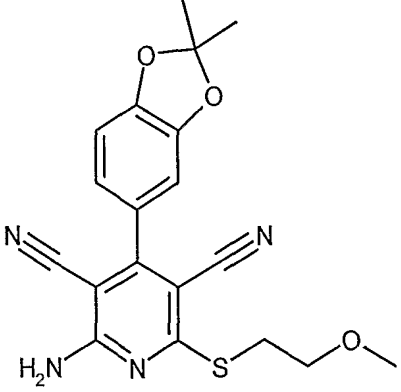
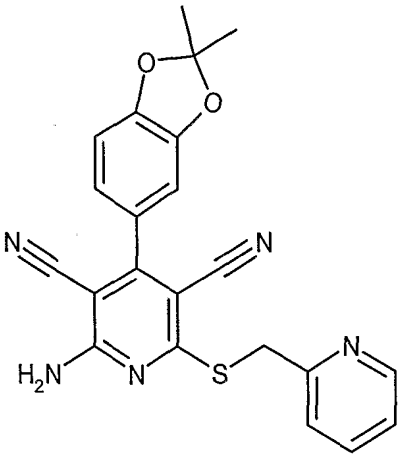
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
36		385	386
37		376	377
38		384	385
39		336	337

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
40		340	341
41		398	399
42		412	413
43		412	413

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
44		390	391
45		390	391
46		386	387

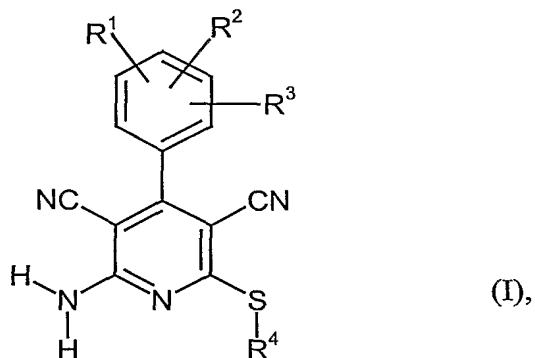
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
47		422	423
48		429	430
49		449	450

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
50		429	430
51		405	406
52		382	383

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
53		382	383
54		415	416

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

10

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Cyano, Halogen oder Oxo substituiert sein kann,

15

20

R^3 (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder

25

S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁵ bedeutet,

5

worin

10

R⁵ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

15

und

20

R⁴ (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁶, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S substituiert sein kann,

25

wobei

30

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-

carbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und

5

R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

20

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

25

R³ Wasserstoff oder Chlor bedeutet

und

30

R^4 (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH- R^6 , (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

wobei

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und

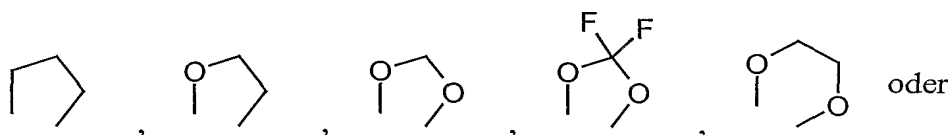
R^6 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

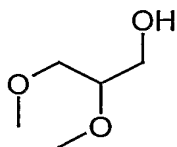
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe





stehen,

R^3 Wasserstoff bedeutet,

5 und

R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$) oder Methoxycarbonylmethyl ($-CH_2-C(O)-O-CH_3$) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$), Amido ($-C(O)-NH_2$) oder N-Methylamido ($-C(O)-NH-CH_3$) substituiert sein können,

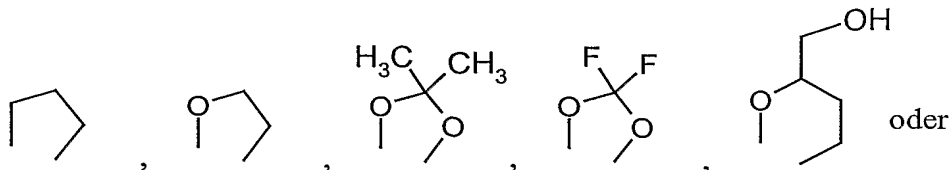
15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

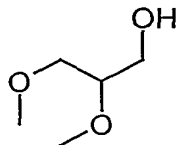
4. Verbindungen nach Anspruch 1,

20 worin

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



25



stehen,

R^3 Wasserstoff bedeutet,

5 und

R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$) oder Methoxycarbonylmethyl ($-CH_2-C(O)-O-CH_3$) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$), Amido ($-C(O)-NH_2$) oder N-Methylamido ($-C(O)-NH-CH_3$) substituiert sein können,

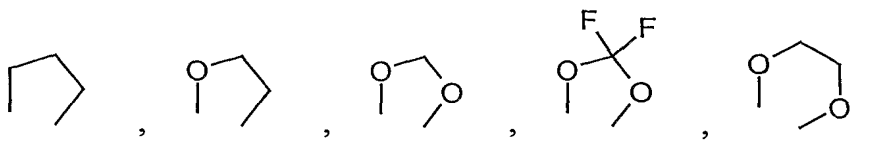
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verbindungen nach Anspruch 1,

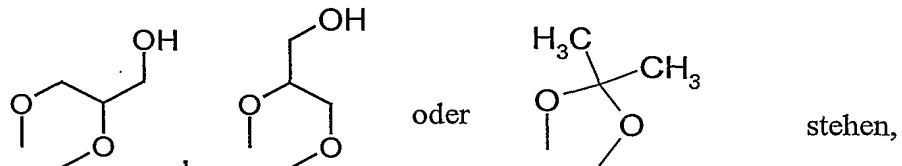
20

worin

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



25



R^3 Wasserstoff bedeutet,

5 und

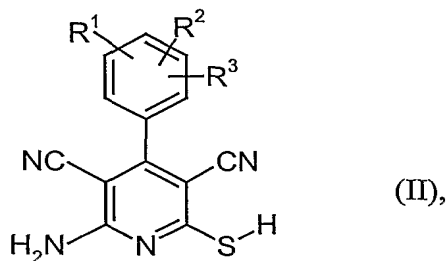
R^4 Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methoxycarbonyl ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$) oder Methoxycarbonylmethyl ($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$) substituiert ist, oder Amido ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$) substituiert sein können,

10

15 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

20 Verbindungen der Formel (II)



in welcher

die Reste R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)

5



in welcher

10

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

X für eine Abgangsgruppe steht,

umsetzt.

15

7. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

20

8. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

25

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

30

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.

- 5 12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/04 C07D405/14 C07D213/85 A61K31/443 A61K31/4433
 A61K31/444 A61K31/4439 A61K31/4418 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KANDEEL, EZ-EL-DIN M. ET AL.: "The use of activated double bond systems in heterocyclic syntheses" HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS, vol. 3, no. 4, 1997, pages 371-380, XP001098754 abstract Seite 371; erster Absatz Seite 374; Verbindung 4 Seite 380; Referenzen ---	1-12
A	EP 0 285 267 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP)) 5 October 1988 (1988-10-05) page 3, line 4 page 41; examples 42-55 page 48; claim 1 --- -/--	1-5,7,8, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2002

Date of mailing of the international search report

03/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02998

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 12493 A (SANDOZ AG (DE)) 9 June 1994 (1994-06-09) page 44 -page 45; claim 2 page 48; claim 10 ----	1-5,7,8, 11
A	WO 99 16766 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)) 8 April 1999 (1999-04-08) abstract page 12; examples 1,3,5,6,8,9; table 1 & WPI Zusammenfassung, AN 199-255054 ----	1-5,7-9, 11,12
A	EP 0 908 458 A (DUPHAR INT RESEARCH BV (NL)) 14 April 1999 (1999-04-14) page 4, line 10 - line 12 page 13; claim 1 ----	1-5,7,8, 11
P,X	WO 02 06237 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD (JP)) 24 January 2002 (2002-01-24) abstract Seite 64; Formel 3 page 64; example 76 Seite 65; Formel 4 page 67; examples 146,147 page 85 -page 88; claims & WPI Zusammenfassung AN 2002-179767 (23) ----	1-12
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE (CH)) 30 August 2001 (2001-08-30) abstract page 6, line 20 - line 33 page 110; example 17B page 112 -page 113; examples 23,27 page 127; example 96 page 242 -page 244; claim 1 ----	1-12
P,X	WO 01 25210 A (BAYER AG (DE)) 12 April 2001 (2001-04-12) page 3, line 27 -page 4, line 2 page 43 -page 51 page 52 -page 270; examples page 271 -page 276; claim 1 page 314 -page 315; claims 13-17 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02998

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0285267	A	05-10-1988	AU 1275188 A	08-09-1988
			EP 0285267 A2	05-10-1988
			FI 880990 A	06-09-1988
			JP 1207267 A	21-08-1989
			NO 880992 A	06-09-1988
WO 9412493	A	09-06-1994	CA 2122494 A1	09-06-1994
			WO 9412493 A1	09-06-1994
			AU 665040 B2	14-12-1995
			AU 3082692 A	22-06-1994
			EP 0623129 A1	09-11-1994
			FI 943489 A	22-09-1994
			JP 7503487 T	13-04-1995
			NO 942744 A	22-07-1994
			PL 172371 B1	30-09-1997
			RU 2104277 C1	10-02-1998
			SK 88994 A3	07-06-1995
WO 9916766	A	08-04-1999	AU 9281298 A	23-04-1999
			WO 9916766 A1	08-04-1999
EP 0908458	A	14-04-1999	EP 0908458 A1	14-04-1999
			AU 733526 B2	17-05-2001
			AU 8607998 A	15-04-1999
			BR 9803497 A	02-05-2000
			CA 2247734 A1	24-03-1999
			CN 1220265 A	23-06-1999
			CZ 9803030 A3	14-04-1999
			HU 9802129 A1	28-03-2000
			JP 11302279 A	02-11-1999
			NO 984380 A	25-03-1999
			NZ 331984 A	28-02-2000
			PL 328754 A1	29-03-1999
			SK 129498 A3	13-04-1999
			TR 9801866 A1	21-04-1999
			US 6090812 A	18-07-2000
			ZA 9808749 A	26-03-1999
WO 0206237	A	24-01-2002	AU 6952901 A	30-01-2002
			WO 0206237 A1	24-01-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
			WO 0162233 A2	30-08-2001
			US 2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
			AU 7778000 A	10-05-2001
			BR 0014679 A	02-07-2002
			WO 0125210 A2	12-04-2001
			NO 20021449 A	07-05-2002
HU 6608	1		NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D405/04 C07D405/14 C07D213/85 A61K31/443 A61K31/4433 A61K31/444 A61K31/4439 A61K31/4418 C07D417/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KANDEEL, EZ-EL-DIN M. ET AL.: "The use of activated double bond systems in heterocyclic syntheses" HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS, Bd. 3, Nr. 4, 1997, Seiten 371-380, XP001098754 Zusammenfassung Seite 371; erster Absatz Seite 374; Verbindung 4 Seite 380; Referenzen ---	1-12
A	EP 0 285 267 A (YAMANOUCI PHARMA CO LTD (JP)) 5. Oktober 1988 (1988-10-05) Seite 3, Zeile 4 Seite 41; Beispiele 42-55 Seite 48; Anspruch 1 --- -/--	1-5,7,8,12
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. August 2002		03/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 12493 A (SANDOZ AG (DE)) 9. Juni 1994 (1994-06-09) Seite 44 -Seite 45; Anspruch 2 Seite 48; Anspruch 10 ----	1-5,7,8, 11
A	WO 99 16766 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)) 8. April 1999 (1999-04-08) Zusammenfassung Seite 12; Beispiele 1,3,5,6,8,9; Tabelle 1 & WPI Zusammenfassung, AN 199-255054 ----	1-5,7-9, 11,12
A	EP 0 908 458 A (DUPHAR INT RESEARCH BV (NL)) 14. April 1999 (1999-04-14) Seite 4, Zeile 10 - Zeile 12 Seite 13; Anspruch 1 ----	1-5,7,8, 11
P,X	WO 02 06237 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD (JP)) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Zusammenfassung Seite 64; Formel 3 Seite 64; Beispiel 76 Seite 65; Formel 4 Seite 67; Beispiele 146,147 Seite 85 -Seite 88; Ansprüche & WPI Zusammenfassung AN 2002-179767 (23) ----	1-12
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE (CH)) 30. August 2001 (2001-08-30) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 20 - Zeile 33 Seite 110; Beispiel 17B Seite 112 -Seite 113; Beispiele 23,27 Seite 127; Beispiel 96 Seite 242 -Seite 244; Anspruch 1 ----	1-12
P,X	WO 01 25210 A (BAYER AG (DE)) 12. April 2001 (2001-04-12) Seite 3, Zeile 27 -Seite 4, Zeile 2 Seite 43 -Seite 51 Seite 52 -Seite 270; Beispiele Seite 271 -Seite 276; Anspruch 1 Seite 314 -Seite 315; Ansprüche 13-17 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0285267	A	05-10-1988	AU 1275188 A	08-09-1988
			EP 0285267 A2	05-10-1988
			FI 880990 A	06-09-1988
			JP 1207267 A	21-08-1989
			NO 880992 A	06-09-1988
WO 9412493	A	09-06-1994	CA 2122494 A1	09-06-1994
			WO 9412493 A1	09-06-1994
			AU 665040 B2	14-12-1995
			AU 3082692 A	22-06-1994
			EP 0623129 A1	09-11-1994
			FI 943489 A	22-09-1994
			JP 7503487 T	13-04-1995
			NO 942744 A	22-07-1994
			PL 172371 B1	30-09-1997
			RU 2104277 C1	10-02-1998
			SK 88994 A3	07-06-1995
WO 9916766	A	08-04-1999	AU 9281298 A	23-04-1999
			WO 9916766 A1	08-04-1999
EP 0908458	A	14-04-1999	EP 0908458 A1	14-04-1999
			AU 733526 B2	17-05-2001
			AU 8607998 A	15-04-1999
			BR 9803497 A	02-05-2000
			CA 2247734 A1	24-03-1999
			CN 1220265 A	23-06-1999
			CZ 9803030 A3	14-04-1999
			HU 9802129 A1	28-03-2000
			JP 11302279 A	02-11-1999
			NO 984380 A	25-03-1999
			NZ 331984 A	28-02-2000
			PL 328754 A1	29-03-1999
			SK 129498 A3	13-04-1999
			TR 9801866 A1	21-04-1999
			US 6090812 A	18-07-2000
			ZA 9808749 A	26-03-1999
WO 0206237	A	24-01-2002	AU 6952901 A	30-01-2002
			WO 0206237 A1	24-01-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
			WO 0162233 A2	30-08-2001
			US 2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
			AU 7778000 A	10-05-2001
			BR 0014679 A	02-07-2002
			WO 0125210 A2	12-04-2001
			NO 20021449 A	07-05-2002
HU 6608	1		KEINE	